199 06 859



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

② Aktenzeichen: 199 06 859.3
 ② Anmeldetag: 18. 2.99

43 Offenlegungstag: 28. 10. 99

3 Unionspriorität:

026037

19.02.98 US

Anmelder: General Electric Co., Schenectady, N.Y., US

Wertreter: Tiedtke, Bühling, Kinne & Partner, 80336 München ② Erfinder:

Hurd, Ralph E., Milpitas, Calif., US; Sailasuta, Napapon, Morgan Hill, Calif., US; Tropp, James S., Berkeley, Calif., US; Le Roux, Patrick L., Palaiseane, FR

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Magnetresonanz-Spektroskopieabbildung mit verringertem chemischen Verschiebungsfehler

Erfindungsgemäß wird ein chemischer Verschiebungsfehler bei einer Protonen-Magnetresonanz-Spektroskopie durch Anlegen einer Volumenanregungsimpulsfolge wie PRESS und äußerst selektiver Sättigungsimpulse außerhalb des Volumens zur Begrenzung dieses Volumens auf ein in Frage kommendes Volumen verringert, das frei von Fehlerregistrierungsfehlern ist, die mit der Anregungsfolge verbunden sind. Das resultierende Volumen ist dann lediglich durch die sehr kleine chemische Verschiebungsfehlerregistrierung der äußerst selektiven Sättigungsimpulse beschränkt.

#### Beschreibung

Diese Erfindung betrifft im allgemeinen eine Magnetresonanzspektroskopie und insbesondere eine Volumenspektroskopie, bei der der chemische Verschiebungsfehler verrin-

Die volumenlokalisierte Magnetresonanzspektroskopie wurde zu einem nützlichen und routinemäßigen klinischen Werkzeug insbesondere für die Erfassung von Anomalien, die zu diffusen chemischen Veränderungen im Gehirn füh- 10 ren. Mehrere Verfahren sind zur direkten Anregung von Spins in einem in Frage kommenden Volumen und zum Erreichen einer dreidimensionalen Auswahl bekannt, die die Verwendung stimulierter Echos und von Carr-Purcell-Echos enthalten. Bei diesen Verfahren wird ein lokalisiertes Spektrum bei einer einzelnen Abtastung erhalten. Beispielsweise wird bei der punktaufgelösten Spektroskopie (PRESS, siehe US-A-4 480 228) eine Drei-Impuls-Folge verwendet, bei der jeder Impuls frequenzselektiv ist.

Viele wichtige klinische Anwendungen der Protonen-Ma- 20 gnetresonanz-Spektroskopieabbildung MRSI beruhen auf der Phasenkodierung eines eingeschränkten Anregungsvolumens. Typischerweise wird die Volumenanregung unter Verwendung der PRESS erreicht, die sich den Vorteil dreier orthogonaler Schnitte in der Form eines Doppel-Spin-Echos 25 zur Auswahl eines bestimmten in Frage kommenden Bereichs zunutze macht. Die Schwäche dieses Ansatzes besteht allerdings darin, daß der Bereich der chemischen Verschiebungsfrequenzen (über 200 Hz für Protonen bei 1,5 T) nicht unwesentlichen bezüglich der begrenzten Bandbreite 30 der meisten Anregungsimpulse (1000-2000 Hz) ist. Die Folge ist eine Fehlregistrierung des in Frage kommenden Volumens für chemische Verschiebungsfrequenzen, die sich nicht an der Senderfrequenz befinden. Dies ist in Fig. 1 dargestellt. Der chemische Verschiebungsfehler verursacht die 35 PRESS mit sehr selektiven Sättigungsimpulsen außerhalb größte Schwierigkeit bei Signalen, die durch den Übergangsbandabschnitt (f) des RF-Profils angeregt werden. Abgesehen von dem Abschnitt des Durchlaßbandes, das den in Frage kommenden chemischen Verschiebungsfrequenzen (c) gemeinsam ist, wird jede Resonanz unterschiedlich angeregt.

T1 und T2 sondern auch vom Ort in dem in Frage kommenden Volumen ab. Die einzige Ausnahme besteht innerhalb 45 der Grenzen des gemeinsamen Durchlaßbandes (RF-Durchlaßband (a) - chemischer Verschiebungsfehler (d)). Innerhalb der Übergangsbänder hängt die Größe des Fehlers vom chemischen Verschiebungsfehler und der Form des Übergangsbandes ab. Eine wesentliche Größe ist der Unterschied 50 der Anregung an den Extremen der gewünschten chemischen Verschiebung über 90% des Übergangsbandes: Max\_Fehler = chemische Verschiebungsbandbreite · (Steigung des Übergangsbandes). Dabei wird angenommen, daß das Übergangsband relativ linear ist und die Steigung die 55 Übergangsbandbreite darstellt, über die die Anregung von 5% auf 95% des Spitzenwerts ansteigt. Diese Werte können 40% für 90°-Anregungen und 60% bei Nachfokussierimpulsen überschreiten, die bei der PRESS verwendet werden.

Zur Verringerung der Unsicherheit ortsabhängiger Ände- 60 rungen bei der Messung der Gewebeniveaus und Spitzenwertverhältnisse bei Fokalanwendungen der MRSI ist es wichtig, die prozentuale Selektivität (definiert zu: (Durchlaßband/(Durchlaßband + Übergangsbänder)) · 100) zu maximieren und den prozentualen chemischen Verschiebungsfehler (definiert zu: ((chemische Verschiebungsbandbreite)/ (effektive RF-Bandbreite)) · 100 zu minimieren. Bei B1-Feldem von ~0,2 Gauss typischer klinischer Abtasteinrichtun-

gen ist es schwierig, bei der PRESS erforderliche Nachfokussierimpulse mit einer Selektivität größer als 59% und einem chemischen Verschiebungsfehler geringer als 20% für einen chemischen Verschiebungsbereich von 3,4 ppm bei 1,5 T zu entwickeln.

Da die Selektivität bei einer Fokal-MRSI-Anwendung sowohl durch die Übergangsbandbreite als auch die chemische Verschiebung begrenzt ist, wird herkömmlicherweise die tatsächliche Selektivität wie folgt definiert: % Selektivität\_mrsi = ((Durchlaßband - chemischer Verschiebungsfehler)/(Durchlaßband + Übergangsbänder + chemischer Verschiebungsfehler)) · 100. Mit dieser Definition würde eine wie vorstehend beschriebene typische Selektivität lediglich 46% für einen Nachfokussierimpuls und ungefähr 52% für eine typische 90°-Anregung betragen. Bei einer Selektivität von weniger als 50% müssen außerhalb dieser Selektivität aufgelöste Volumenelemente entweder ignoriert oder für das Anregungsprofil korrigiert werden. Es wäre allerdings vorzuziehen, die Fokal-MRSI-Selektivität zur Vermeidung dieser Korrekturen und begleitenden Annahmen zu verbessern.

Die US-A-S 537 039 von Le Roux et al. mit dem Titel "Virtual Frequency Encoding of aquired NMR Image Data" befaßt sich mit diesem Problem durch Verzerrung der phasenkodierten Frequenzen zur Anpassung an die Schnittauswahl-Fehlerregistrierung Dies wird durch Hinzufügen einer Evolutionszeitkodierung zu jedem Phasenkodierungsinkrement bewirkt. Der Nachteil für die Spektroskopieabbildung besteht in der Auswirkung der Evolutionszeitkodierung auf gekoppelte Spins und der Auswirkung einer Anregung großer Signale wie Lipiden außerhalb des in Frage kommenden Volumens.

Der Erfindung liegt daher die Aufgabe zugrunde, die vor- vstehend angeführten Probleme zu lösen.

Erfindungsgemäß wird eine Volumenanregung wie des Volumens zur Unterdrückung eines Signals von außerhalb des in Frage kommenden Volumens und zur Minimierung des chemischen Verschiebungsfehlers in diesem Volumen kombiniert. Die Verwendung äußerst selektiver Sättigungsbänder auf jeder Seite des in Frage kommenden Volumens beseitigt die PRESS-Anregung außerhalb des in Frage kommenden Orts-/Frequenzbandes und der damit verbundenen chemischen Verschiebung. Signale werden dann aus dem in Frage kommenden Volumen erfaßt.

Die Erfindung wird nachstehend anhand von Ausführungsbeispielen unter Bezugnahme auf die beiliegende Zeichnung näher beschrieben. Es zeigen:

Fig. 1 einen Fehler aus der chemischen Verschiebung in einem ausgewählten Schnitt bei einer Magnetresonanz-Spektroskopieabbildung,

Fig. 2A-2D die Anordnung einer herkömmlichen MRI-Vorrichtung und von darin erzeugten Magnetfeldern,

Fig. 3 ein schematisches Blockschaltbild einer MRI- und Spektroskopievorrichtung,

Fig. 4 eine Volumenanregung mit verringertem chemischem Verschiebungsfehler unter Verwendung von Sättigungsimpulsen gemäß der Erfindung und

Fig. 5 eine verbesserte MRSI-Auflösung unter Verwendung der Erfindung.

Fig. 2A zeigt eine perspektivische Darstellung einer Spulenvorrichtung in einem Magnetresonanz-Abbildungssystem (MRI-System) teilweise im Schnitt, und die Fig. 2B-2D stellen Feldgradienten dar, die in der Vorrichtung in Fig. 2A erzeugt werden können. Diese Vorrichtung ist bei Hinshaw und Lent, "An Introduction to NMR Imaging: From the Bloch Equation to the Imaging Equation", Proceedings of the IEEE, Band 71, Nr. 3, März 1993, Seiten 338-350, beschrieben. Kurz gesagt wird das gleichmäßige statische Feld  $B_0$  durch den ein Spulenpaar 10 umfassenden Magneten erzeugt. Ein Gradientenfeld G(x) wird durch einen komplexen Gradientenspulensatz erzeugt, der über einen Zylinder 12 gewickelt werden kann. Ein RF-Feld (Hochfrequenzfeld)  $B_1$  wird durch eine RF-Spule 14 erzeugt. Eine untersuchte Probe wird entlang der Z-Achse in der RF-Spule 14 positioniert.

In Fig. 2B ist ein X-Gradientenfeld gezeigt, das auf dem statischen Magnetfeld B<sub>0</sub> senkrecht steht und sich linear mit der Entfernung entlang der X-Achse verändert aber nicht 10 mit der Entfernung entlang der Y- oder Z-Achse. Die Fig. 2C und 2D zeigen ähnliche Darstellungen jeweils des Y- und des Z-Gradientenfeldes.

Fig. 3 zeigt ein Blockschaltbild einer Magnetresonanz-Abbildungsvorrichtung (MRI-Vorrichtung). Ein Computer 20 ist zur Steuerung des Betriebs der MRI-Vorrichtung programmiert und verarbeitet daraus erfaßte FID-Signale. Das Gradientenfeld wird durch einen Gradientenverstärker 22 angeregt, und die RF-Spulen zur Erzeugung des B<sub>1</sub>-Feldes an der Larmor-Frequenz werden durch einen Sender 24 und 20 eine RF-Spule 26 gesteuert. Nachdem die ausgewählten Kerne angeregt worden sind, werden die RF-Spulen 26 zur Erfassung des FID-Signals verwendet, das einem Empfänger 28 zugeführt und dann über einen Digitalisierer 30 dem Computer 20 zur Verarbeitung zugeführt wird.

Erindungsgemäß wird ein Volumenanregungsimpuls wie PRESS mit Sättigungsimpulsen außerhalb des Volumens zur Unterdrückung einer Relaxationssignalwiederherstellung außerhalb des in Frage kommenden Volumens kombiniert. Die anhängige US-Anmeldung mit der Nummer 08/683589, eingereicht am 15. Juli 1996 von Patrick L. Le Roux mit dem Titel "Real Time RF Pulse Construction for NMR Measurement Sequences" offenbart ein Verfahren zur Ausbildung derartiger Sättigungsimpulse außerhalb des Volumens.

Wie es in dieser anhängigen Anmeldung beschrieben ist, wird der RF-Impuls für die NMR-Impulsfolge in dem NMR-System unter Verwendung eines inversen SLR-Transformationsverfahrens entwickelt. Die für die SLR-Transformation erforderlichen Polynome werden unter Verwendung eines gewichteten Kleinste-Mittlere-Quadrate-(WLMS-)Vorgangs berechnet, bei dem eine Anfangsgewichtungsfunktion zusammen mit dem gewünschten Impulsprofil angewendet wird, das durch den Bediener des MRI-Systems eingegeben wird. Der Bediener kann auch das Phasenprofil als Eingabe für den WLMS-Vorgang bestimmen. Insbeson- 45 dere wird das gewünschte Impulsprofil des (ω) eingegeben, eine Gewichtungsfunktion W(ω) berechnet, ein Satz von SLR-Polynomen unter Verwendung eines gewichteten Kleinste-Mittlere-Quadrate-Vorgangs mit dem gewünschten Impulsprofil des (ω) und der Gewichtungsfunktion W(ω) als 50 Eingangssignale berechnet, und die SLR-Polynome in einem inversen SLR-Vorgang zur Erzeugung eines RF-Impulssignalverlaufs R(t) angewendet. Der RF-Impuls kann in dem MRI-System im Ansprechen auf ein von dem Bediener vor einer den RF-Impuls verwendenden Abtastung be- 55 stimmtes RF-Impulsprofil erzeugt werden.

Zusätzlich zur Bestimmung der Größe der Anregung als Funktion der Frequenz kann die RF-Impulsprofilbestimmung auch eine Phasenbestimmung enthalten. In diesem Fall wird die Phasenbestimmung bzw. Phasenspezifizierung 60 auch für den gewichteten Kleinste-Mittlere-Quadrate-Vorgang eingegeben, und dieser Vorgang kann einmal oder mehrere Male zur Erfüllung der gewünschten Größenbestimmung wiederholt werden.

Zusätzlich zu sehr schmalen Übergangsbandbreiten weisen diese Sättigungsimpulse sehr große effektive RF-Bandbreiten und daher einen sehr kleinen chemischen Verschiebungsfehler auf. Mit diesen Sättigungsimpulsen ist es mög-

lich, ein lokalisiertes Volumen mit einer prozentualen Selektivitäts\_MRSI von bis zu 99% zu definieren. Das Problem bei der Definition eines Volumens lediglich mit einer Sättigung außerhalb des Volumens besteht darin, daß, wenn das gewünschte Volumen viel kleiner als das gesamte angeregte Volumen wird, die Selektivität abfällt, und selbst die relativ gemäßigte Relaxationswiederherstellung des gesättigten Signals das Ergebnis in dem in Frage kommenden Volumen gefährden kann.

Erfindungsgemäß wird eine Kombination der PRESS und äußerst selektiver Sättigungsimpulse außerhalb des Volumens zur Verbesserung der Selektivität und zur erheblichen Verringerung chemischer Verschiebungsfehler bei einer Fokal-MRSI verwendet. Das Konzept ist in Fig. 4 dargestellt. Bei diesem Verfahren werden äußerst selektive Sättigungsbänder (g) zur Beseitigung des PRESS-Anregungsvolumens außerhalb des gemeinsamen Durchlaßbandes verwendet (c). Die neue Vorschrift (j) schränkt das in Frage kommende Volumen derart ein, daß es lediglich von den äußerst selektiven Sättigungsbändern für seine prozentuale Selektivitäts\_MRSI abhängt. Durch Einschränkung der Betriebslast der Sättigungsbänder auf die Gesamtübergangsbänder (f) kann die Breite der Sättigungsbänder eingeengt werden und Probleme mit der Relaxationswiederherstellung des gesättigten Signals minimiert werden. Fig. 5 stellt die Auswirkung einer 1 cm-MRSI-Auflösung eines herkömmlichen 10 cm-Rx-PRESS-Volumens gegenüber einem 10 cm-Rx mit dem äußerst selektiven PRESS-Volumen dar.

Vorstehend ist ein Verfahren zur Minimierung eines chemischen Verschiebungsfehlers bei einer Magnetresonanz-Spektroskopieabbildung durch Kombination einer Volumenanregung mit Sättigungsimpulsen außerhalb des Volumens zur Unterdrückung einer Relaxationssignalwiederherstellung außerhalb des in Frage kommenden Volumens beschrieben.

Erfindungsgemäß wird ein chemischer Verschiebungsfehler bei einer Protonen-Magnetresonanz-Spektroskopie durch Anlegen einer Volumenanregungsimpulsfolge wie PRESS und äußerst selektiver Sättigungsimpulse außerhalb des Volumens zur Begrenzung dieses Volumens auf ein in Frage kommendes Volumen verringert, das frei von Fehlerregistrierungsfehlern ist, die mit der Anregungsfolge verbunden sind. Das resultierende Volumen ist dann lediglich durch die sehr kleine chemische Verschiebungsfehlerregistrierung der äußerst selektiven Sättigungsimpulse beschränkt.

## Patentansprüche

- 1. Verfahren zur Magnetresonanz-Spektroskopieabbildung mit verringertem chemischem Verschiebungsfehler mit den Schritten
  - a) Plazieren eines abzubildenden Objekts in einem Magnetfeld.
  - b) Anlegen außerhalb des Volumens bei Frequenzen außerhalb des in Frage kommenden Volumens, wodurch jede nachfolgende Erzeugung eines Signals außerhalb des in Frage kommenden Volumens unterdrückt wird,
  - c) Anlegen einer Impulsfolge zur selektiven Anregung eines Schnitts oder Volumens größer als das in Frage kommende Volumen derart, daß das in Frage kommende Volumen durch ein allen gewünschten chemischen Verschiebungsfrequenzen gemeinsames Durchlaßband angeregt wird, und d) Erfassen eines Signals aus dem chemischen Verschiebungs-unempfindlichen in Frage kom-

## menden Volumen.

- 2. Verfahren nach Anspruch 1, wobei das in Frage kommende Volumen durch eine ein- oder eine mehrdimensionale Phasenkodierung weiter aufgelöst wird.
- 3. Verfahren nach Anspruch 1, wobei das in Frage 5 kommende Volumen durch eine Phasen- und Frequenz-kodierung weiter aufgelöst wird.
- 4. Verfahren nach Anspruch 1, 2 oder 3, wobei Schritt c) eine punktaufgelöste Spektroskopie (PRESS) beinhaltet.
- 5. Verfahren nach Anspruch 1, 2 oder 3, wobei Schritt c) einen stimulierten Echoerfassungsmodus (STEAM)
- 6. Verfahren nach Anspruch 1, 2 oder 3, wobei Schritt c) eine eindimensionale Schnittauswahl beinhaltet.
- 7. Verfahren nach Anspruch 1, 2 oder 3, wobei Schritt
- c) eine zweidimensionale Schnittauswahl beinhaltet.
- 8. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, wobei Schritt b) folgendes beinhaltet:
  - i) Eingeben von Daten des (ω), die ein gewünsch- 20 tes Impulsprofil anzeigen,
  - ii) Berechnen einer Anfangsgewichtungsfunktion W(ω).
  - iii) Berechnen eines Satzes von SLR-Polynomen unter Verwendung eines gewichteten Kleinste- 25 Mittlere-Quadrate-Vorgangs, des gewünschten Impulsprofils des  $(\omega)$  und der Anfangsgewichtungsfunktion  $W(\omega)$  und
  - iv) Erzeugen der RF-Impulshüllkurve R(t) durch Durchführung einer inversen SLR-Transformation unter Verwendung der berechneten SLR-Polynome.
- 9. Vorrichtung zur Magnetresonanz-Spektroskopieabbildung mit verringertem chemischem Verschiebungsfehler, wobei ein abzubildendes Objekt in einem Ma- 35 gnetfeld plaziert wird, mit
- einer Einrichtung zum Anlegen äußerst selektiver Sättigungsimpulse außerhalb des Volumens bei Frequenzen außerhalb des in Frage kommenden Volumens, wodurch jede nachfolgende Erzeugung eines Signals außerhalb des in Frage kommenden Volumens unterdrückt wird,
- einer Einrichtung zum Anlegen einer Impuls folge zur wahlweisen Anregung eines Schnitts oder Volumens größere als das in Frage kommende Volumen derart, 45 daß das in Frage kommende Volumen durch ein allen gewünschten chemischen Verschiebungsfrequenzen gemeinsames Durchlaßband angeregt wird, und einer Einrichtung zur Erfassung eines Signals aus dem chemischen Verschiebungs-umempfindlichen in Frage 50

Hierzu 4 Seite(n) Zeichnungen

kommenden Volumen.

55

60

Nummer: Int. Cl.<sup>6</sup>:

Offenlegungstag:

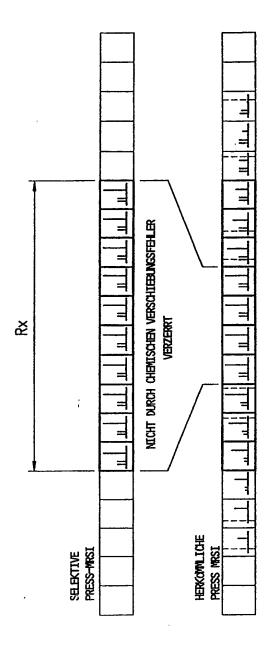
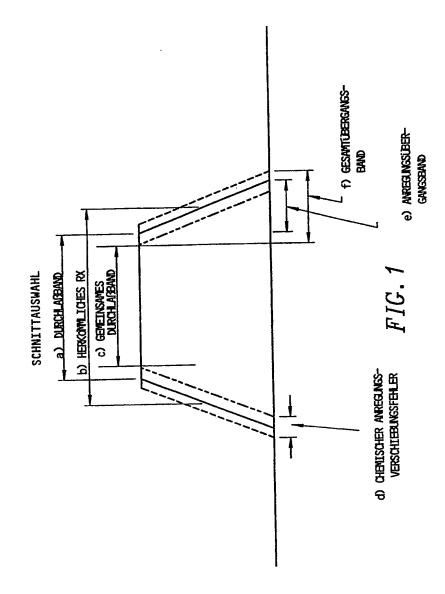
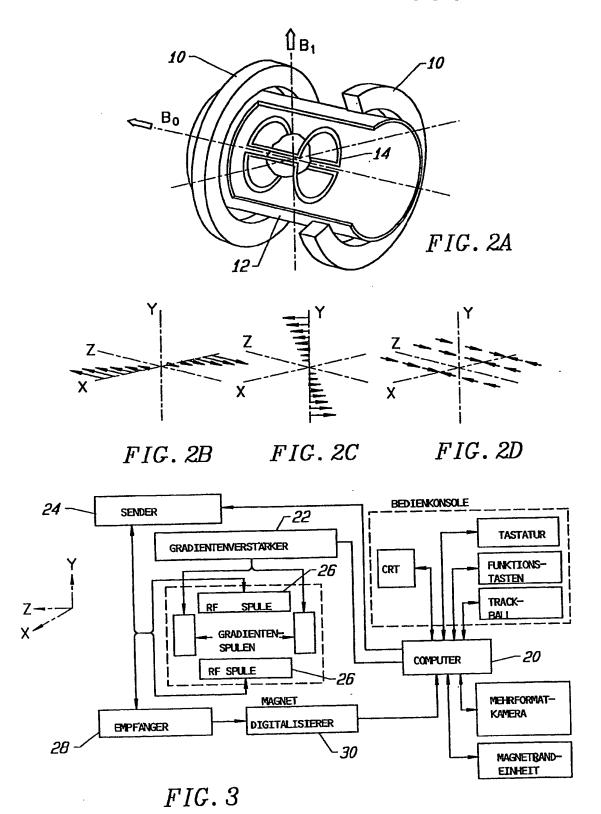


FIG.~6

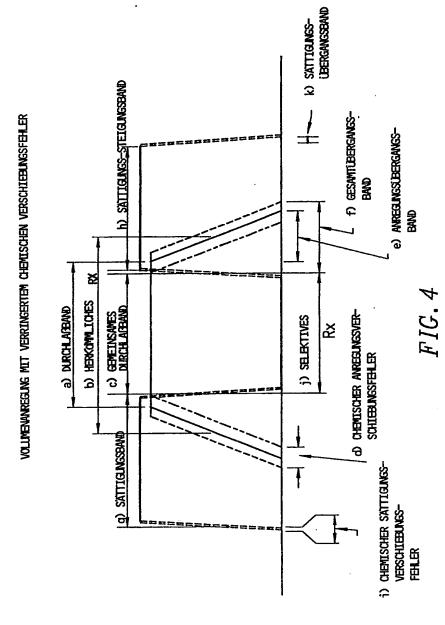
Nummer: Int. Cl.<sup>6</sup>: Offenlegungstag:



Nummer: Int. Cl.<sup>6</sup>: Offenlegungstag:



Nummer: Int. Cl.<sup>6</sup>: Offenlegungstag:





## **Derwent Record**

View: Expand Details Go to: Delphion Integrated View

Email thi

PDerwent Title: Magnetic resonance spectroscopy imaging with reduced chemical displacement

error overcoming problems, such as effect of evolution time coding on coupled

spins

chemischen Verschiebungsfehler

SAssignee: GENERAL ELECTRIC CO Standard company

Other publications from GENERAL ELECTRIC CO (GENE)...

PInventor: HURD R E; LE ROUX P L; SAILASUTA N; TROPP J; TROPP J

S;

② Accession/

1999-592128 / 200055

Update:

@IPC Code: A61B 5/055; G01R 33/54; G01V 3/00; G01N 24/00; G01R

33/46; G01R 33/48;

Manual Codes: S01-E02A2(MRI), S03-E07A(MRI), S05-D02B1(NMR)

equipment, magnet, RF pulse generator)

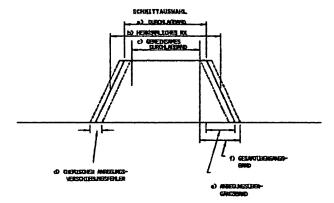
© Derwent Abstract: (<u>DE19906859A</u>) **Novelty** - Method involves placing object to be imaged in a magnetic field, applying extremely selective saturation pulses outside the volume at frequencies outside target volume, so as to suppress generation of signal outside the volume, applying a pulse sequence for selective stimulation of a section or volume greater than selected volume so that selected volume is stimulated by a transmission band common to all desired chemical displacement frequencies, and detecting a signal from the chemical displacement sensitive target volume.

**Detailed Description -** An INDEPENDENT CLAIM is also included for an arrangement for magnetic resonance spectroscopy imaging.

Use - For magnetic resonance spectroscopy imaging.

Advantage - Overcomes problems including effect of evolution time coding on coupled spins and the effect of stimulation of large signal such as lipids outside the target volume.

ହ Images:



**Description of Drawing(s)** - The drawing illustrates an error in the chemical displacement in a selected section for magnetic resonance spectroscopy imaging. **Description of Drawing(s)** - The drawing illustrates an error in the chemical displacement in a selected section for magnetic resonance spectroscopy imaging. **Dwg.1/5** 

'' Family: PDF Patent Pub. Date Derwent Update Pages Language IPC Code DE19906859A1 \* 1999-10-28 199951 G01R 33/54 German Local appls.: DE1999001006859 Filed:1999-02-18 (99DE-1006859) **US6137290** = 200055 2000-10-24 English G01V 3/00 Local appls.: <u>US1998000026037</u> Filed:1998-02-19 (98US-0026037) JP11267113A = 1999-10-05 199953 9 A61B 5/055 English Local appls.: <u>JP1999000037963</u> Filed:1999-02-17 (99JP-0037963)

**♥INPADOC** Legal Status:

None

1. Verfahren zur Magnetresonanz-Spektroskopieabbildung mit Show all claims verringertem chemischem Verschiebungsfehler mit den Schritten

- a) Plazieren eines abzubildenden Objekts in einem Magnetfeld,
- b) Anlegen äußerst selektiver Sättigungsimpulse außerhalb des Volumens bei Frequenzen außerhalb des in Frage kommenden Volumens, wodurch jede nachfolgende Erzeugung eines Signals außerhalb des in Frage kommenden Volumens unterdrückt wird,
- c) Anlegen einer Impulsfolge zur selektiven Anregung eines Schnitts oder Volumens größer als das in Frage kommende Volumen derart, daß das in Frage kommende Volumen durch ein allen gewünschten chemischen Verschiebungsfrequenzen gemeinsames Durchlaßband angeregt wird, und
- d) Erfassen eines Signals aus dem chemischen Verschiebungs-unempfindlichen in Frage kommenden Volumen.

Priority Number:

<b>Application Number</b>	Filed	Original Title
<u>US1998000026037</u>	1998-02-19	MAGNETIC RESONANCE SPECTROSCOPIC IMAGING HAVING REDUCED CHEMICAL SHIFT ERROR

MAGNETIC RESONANCE SPECTROSCOPE IMAGE REDUCE CHEMICAL DISPLACEMENT ERROR OVERCOME PROBLEM EFFECT EVOLVE TIME CODE **COUPLE SPIN** 

Pricing Current charges

**Derwent Searches:** Boolean | Accession/Number | Advanced

Data copyright Thomson Derwent 2003

© 1997-2004 Thomson Research Subscriptions | Privacy Policy | Terms & Conditions | Site Map | Contact Us | Help

# This Page Is Inserted by IFW Operations and is not a part of the Official Record

# **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

# IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning documents will not correct images, please do not report the images to the Image Problem Mailbox.